

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/38134 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**

11, 21217 Seevetal (DE). **WASNER, Matthias** [DE/DE];
Rektor-Ritter-Strasse 13, D-21029 Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12602

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG**; Unnas-
trasse 48, 20245 Hamburg (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. Oktober 2001 (31.10.2001)

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AU, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 56 014.8 11. November 2000 (11.11.2000) DE

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BEIERSDORF AG** [DE/DE]; Unnastrasse 48, 20245
Hamburg (DE).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): RADLOFF, Detlev**
[DE/DE]; Langenfelder Strasse 45, 22769 Hamburg
(DE). **SCHABERT, Andreas** [DE/DE]; In de Wieden

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** MULTILAYERED SUPPORTING CONSTRUCTION FOR PLASTER SYSTEMS CONTAINING AN ACTIVE IN-
GREDIENT

(54) **Bezeichnung:** MEHRSCHICHTIGE TRÄGERKONSTRUKTION FÜR WIRKSTOFFHALTIGE PFLASTERSYSTEME

(57) **Abstract:** The invention relates to a plaster containing an active ingredient and comprising a laminate which is coated with an
adhesive material containing an active ingredient on the side thereof facing the skin, characterized in that the laminate consists of at
least two layers wherein a barrier layer which is impervious to the active ingredient is provided on the side of the plaster facing away
from the skin and a supporting layer is provided on the side facing the skin, both layers being able to be separated from each other.

(57) **Zusammenfassung:** Wirkstoffhaltiges Pflaster mit einem Laminat, das auf seiner hautzugewandten Seite mit einer einen Wirk-
stoff enthaltende Klebmasse beschichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Laminat zumindest zwei Lagen aufweist, wobei auf
der hautabgewandten Seite des Pflasters eine für den Wirkstoff undurchlässige Barrierschicht und auf der hautzugewandten Seite
eine Trägerschicht vorhanden sind, die voneinander trennbar sind.



WO 02/38134 A2

5

Beschreibung

Mehrschichtige Trägerkonstruktion für wirkstoffhaltige Pflastersysteme

10

Die vorliegende Erfindung betrifft die Ausführung eines Trägermaterials für wirkstoffhaltige Pflastersysteme, im allgemeinen Transdermal Therapeutische Systeme (TTS) genannt.

15

Transdermal Therapeutische Systeme (TTS) zur Abgabe von Wirkstoffen durch die Haut sind seit langer Zeit bekannt.

Die topische Applikation von Arzneimitteln über wirkstoffhaltige Pflastersysteme bietet zwei Hauptvorteile:

- 20 • Erstens wird durch diese Darreichungsform eine Freisetzungskinetik des Wirkstoffes erster Ordnung realisiert, wodurch über einen sehr langen Zeitraum ein konstanter Wirkstoffspiegel im Organismus aufrechterhalten werden kann.
- Zweitens werden über den Aufnahmeweg durch die Haut der Magen-Darm-Trakt sowie die erste Leberpassage vermieden. Dadurch können ausgewählte Arzneistoffe
25 in einer geringen Dosierung wirkungsvoll verabreicht werden. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn eine lokale Wirkung des Arzneistoffes unter Umgehung einer systemischen Wirkung erwünscht ist. Dies ist zum Beispiel bei der Behandlung rheumatischer Gelenkbeschwerden oder Muskelentzündungen der Fall.

30 Eine in der Fachliteratur gut beschriebene Ausführungsform solcher transdermalen Systeme stellen Matrixsysteme oder monolitische Systeme dar, in denen der Arzneistoff direkt in den druckempfindlichen Haftklebstoff eingearbeitet wird. Eine solche haftklebrige, wirkstoffhaltige Matrix ist im anwendungsfertigen Produkt auf der einen Seite mit einer antiadhäsiv ausgestatteten Trennfolie versehen, die vor der Applikation auf die Haut
35 entfernt wird. Auf der gegenüberliegenden Seite befindet sich eine Trägerfolie, die einen

festen Bestandteil des Systems darstellt und während der Applikation auf dem Pflaster verbleibt (kleben&dichten, Nr.42, 1998, S. 26-30).

5 An diese Trägerfolie eines Transdermal Therapeutischen Systems werden ganz spezielle Anforderungen gestellt.

Je nach Größe des applizierten Pflasters muß das verwendete Material genügend Flexibilität und Elastizität besitzen, um einen ausreichenden Patientenkomfort sicherzustellen. Ist die verwendete Trägerfolie zu starr, stellt sich beim Patienten ein unangenehmes Fremdkörpergefühl ein. Zusätzlich kann bei Applikation in bewegten Körperregionen ein
10 nicht ausreichend elastisches Trägermaterial zu einem Ablösen von Teilen oder auch des gesamten Produktes führen. Dadurch wäre der Wirkstofftransport durch die Haut verhindert und die Wirksamkeit des TTS ist in Frage gestellt.

Auf der anderen Seite ist es eine wesentliche Aufgabe der Trägerschicht, einen Wirkstoffverlust über den Zeitraum der Lagerung sicher zu verhindern. Die Lagerdauer
15 bezeichnet hier den Zeitraum zwischen Herstellung des Produktes und der Applikation am Patienten. Der maximale Zeitraum ist häufig über die Höchsthaltbarkeitsdauer definiert, die im allgemeinen drei Jahre umfaßt. Aus diesem langen Zeitraum wird deutlich, daß das verwendete Material eine sehr gute Barriere gegenüber dem verwendeten Wirkstoff sowie der eingesetzten Hilfsmittel darstellen muß.

20 Die Problematik dieser beiden Anforderungen besteht insbesondere darin, daß bisher bekannte Barrierematerialien wenig flexibel und elastisch sind. Bekannte flexible und elastische Trägermaterialien hingegen zeichnen sich im allgemeinen durch eine sehr geringe Barrierewirkung gegenüber migrierfähigen Molekülen aus.

25 Trägermaterialien für Pflastersysteme spielen vor allem in der Wundversorgung eine wichtige Rolle. Bei diesen Anwendungen steht der Tragekomfort des Patienten im Mittelpunkt, wobei insbesondere Verletzungen an stark bewegten Gelenken wie zum Beispiel im Knie- und Ellenbogenbereich oder an der Hand zu versorgen sind. Die hier eingesetzten Materialien waren in der Vergangenheit häufig sehr weiche PVC-Folien, die langsam durch Polyolefinfolien ersetzt wurden. Moderne Produkte sind häufig mit einem Vlies-Träger ausgestattet.

EP 0 749 756 A2 beschreibt zum Beispiel einen Vliesstoff auf der Basis von Polyester-Elastomeren als Trägermaterial für ein Pflaster zur Wundversorgung. Aufgrund der ausgezeichneten Elastizität und Anschließbarkeit dieses Materials wird ein hohes Maß an Tragekomfort erreicht. Dieser wird durch die Eigenschaft der starken Wasserdampfdurchlässigkeit des beschriebenen Trägers weiter gesteigert.

Sogenannte Nonwovens zeichnen sich jedoch durch eine mikroporöse Struktur aus, die einer guten Barrierewirkung widerspricht. Migrierfähige Inhaltsstoffe eines Pflastersystems können sich dadurch sehr schnell verflüchtigen. Die Einsetzbarkeit eines solchen Systems im Bereich der wirkstoffhaltigen Pflaster ist aus diesem Grund nicht gegeben.

Eine sehr gute Barrierewirkung besitzen vor allem Folien aus Polyethylenterephthalat (PET). Dieses Material ist deshalb in der Verpackungsindustrie im Bereich der aroma- und gasdichten Verpackungen sehr verbreitet. Auch im Bereich der Transdermal Therapeutischen Systeme wird PET sehr häufig eingesetzt. Nahezu alle hier verwendeten Trennfolien bestehen aus PET.

Der Grund liegt dabei nicht nur in der hervorragenden Sperrwirkung von PET, sondern auch in seiner ausgesprochenen mechanischen Stabilität. Diese führt zu deutlichen Vorteilen im Verlauf der Herstellung dieser Systeme, hier insbesondere im Verlauf der Beschichtung und der Konfektionierung, zum Beispiel durch Stanzen. Flexible Materialien sind in diesen Prozeßschritten sehr viel schwieriger zu handhaben.

Als Trägermaterial ist PET aufgrund seiner geringen Flexibilität und Elastizität ungeeignet, auch wenn es aufgrund mangelnder Alternativen als solches sehr weit verbreitet ist. Dies liegt jedoch auch daran, daß herkömmliche wirkstoffhaltige Pflaster von ihren Abmessungen her sehr klein gehalten werden. Zusätzlich spielt bei systemisch wirkenden Arzneistoffen der Ort der dermalen Applikation eine untergeordnete Rolle, weshalb das Pflaster im Bereich der sehr wenig bewegten Körperregionen appliziert werden kann. Hier ist vor allem der Brustbereich zu erwähnen.

Das beschriebene Problem der flexiblen Trägermaterialien mit guten Barriereigenschaften ist in der Literatur bekannt und zahlreiche Lösungsansätze werden gegeben.

DE 195 46 024 A1 geht auf das genannte Problem ein. Der Nachteil einer mangelhaften Barrierewirkung flexibler Trägerfolien wird hier gewinnbringend ausgenutzt. So wird ein

für den Wirkstoff durchlässiges Trägersystem als zusätzliches Wirkstoffreservoir ausgebaut, wodurch die Gesamtdicke des Pflastersystems deutlich reduziert werden kann. Die so erreichte verminderte Schichtdicke ermöglicht eine gesteigerte Flexibilität des Gesamtproduktes und erhöht dadurch den gewünschten Patientenkomfort.

5 Ungelöst bleibt jedoch das Problem des auftretenden Wirkstoffverlustes.

10 Einen Kompromiß zwischen Tragekomfort und leichter Verarbeitbarkeit beschreibt WO 99/12529 A1. Hier wird ein unidirektional elastischer Träger eingesetzt. Dadurch besteht die Möglichkeit, ein in Verarbeitungsrichtung starres Material zu verwenden, wodurch deutliche Vorteile während des Herstellprozesses bestehen. Aufgrund der Elastizität senkrecht zu dieser Richtung wird jedoch ein annehmbarer Tragekomfort erreicht. Das Problem der Barrierewirkung wird jedoch nicht erwähnt.

15 Ein sehr geschmeidiges Pflaster beschreibt WO 98/29143 A1. Hier findet ein Trägermaterial Anwendung, das nach der Applikation auf die Haut entfernt wird. In der zitierten Schrift wird das zu entfernende Trägermaterial „Stützschiicht“ genannt. Die darunter liegende haftklebrige Schicht ist antiadhäsiv ausgestattet, um ein Verkleben mit der Kleidung zu vermeiden. Erreicht wird dadurch ein extrem dünner und dadurch hochflexibler Produktaufbau.

20 Deutliche Nachteile dieser Ausführung bestehen jedoch hinsichtlich der Verarbeitbarkeit eines solchen Systems sowie der Handhabbarkeit beim Patienten. Das Fehlen eines Trägers während der Applikation führt zu einem deutlich erschwerten Ablösen des Pflasters nach der Anwendung. Eingesetzte Klebmassen besitzen in der Regel nicht die notwendige Kohäsivität, um das Pflaster nach der Tragedauer in einem Stück entfernen zu können. Zusätzlich ist das Pflaster während des Tragens sehr empfindlich gegenüber mechanischer Beanspruchung, zum Beispiel durch mit der Kleidung auftretende Reibung. Zudem wird kein Lösungsansatz geliefert, wie die notwendige Stützfolie auf einer nicht-klebrig ausgestatteten Schicht haftet.

30

Aufgabe der Erfindung ist es, ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur Verfügung zu stellen, dessen Träger eine ausreichende Barrierewirkung aufweist und das die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile vermeidet. Es soll preisgünstig herstellbar und ökologisch unbedenklich sein, auch soll es in der Anwendung einen angenehmen Tragekomfort

bieten sowie die genannten Grundanforderungen an einen Träger eines TTS in Einklang bringen.

5 Gelöst wird diese Aufgabe durch ein wirkstoffhaltiges Pflaster, wie es in Anspruch 1 dargestellt ist. Gegenstand der Unteransprüche sind dabei vorteilhafte Weiterbildungen.

10 Demgemäß betrifft die Erfindung ein wirkstoffhaltiges Pflaster mit einem Laminat, das auf seiner hautzugewandten Seite mit einer einen Wirkstoff enthaltende Klebmasse beschichtet ist, wobei das Laminat zumindest zwei Lagen aufweist.

Auf der hautabgewandten Seite des Pflasters ist eine für den Wirkstoff undurchlässige Barrierschicht und auf der hautzugewandten Seite eine Trägerschicht vorhanden, die voneinander trennbar sind.

15 Die der wirkstoffhaltigen Klebmasse zugewandte Seite besteht idealer Weise aus einem anschiessamen und elastischen Material, die der Klebmasse abgewandte Seite besteht aus einer Barrierschicht. Der Verbund beider Schichten ist auf der einen Seite fest genug, um während der Verarbeitung und der Lagerung stabil zu bleiben, auf der anderen Seite ist der Verbund jedoch labil genug, um vor oder kurz nach der Applikation auf
20 die Haut getrennt zu werden. So wird die während der Applikation nicht mehr notwendige Barrierschicht entfernt und auf dem Pflaster verbleibt der flexible Träger.

Im Gegensatz zu dem in WO 98/29143 beschriebenem trägerlosen Produkt ist das erfindungsgemäße Produkt sehr gut gegen äußere Einflüsse geschützt. So ist zum Beispiel je
25 nach entsprechender Ausführung das Baden oder Duschen während der Applikation möglich. Auch ein leichtes Wiederablösen in einem Stück wird durch die verbleibende flexible Trägerfolie sichergestellt.

Solche prinzipiell ähnliche Produktaufbauten sind im Bereich der Wundversorgung auf dem Markt erhältlich. Hier werden sehr dünne, atmungsaktive Polyurethan-Folien mit
30 einer Stützschiicht aus beschichtetem Papier versehen. Der Anlaß hierfür liegt jedoch in der geringen mechanischen Stabilität der eingesetzten PU-Folien, die eine Verarbeitung und eine Applikation am Körper sehr schwierig gestalten. Aufgrund der Durchlässigkeit von Papier für Aromen ist dieser Aufbau nicht im Bereich der wirkstoffhaltigen Systeme einsetzbar.

Für den erfindungsgemäßen Aufbau eines Laminats können als Barrierschicht alle in dieser Hinsicht bekannten Materialien eingesetzt werden.

- 5 Hierzu gehören besonders Polymerfolien, die aufgrund ihrer Mikrostruktur eine sehr gute Barrierewirkung gegenüber Aromen aufweisen, des weiteren Folien auf der Basis teilkristalliner Polymere wie zum Beispiel Polyethylenterephthalat und/oder seiner Derivate sowie Polyamide und Polyimide, dann Folien auf der Basis halogener Polymere, zum Beispiel Polyvinylchlorid (PVC) und Polyvinylidenchlorid (PVDC).

10

Bei der Barrierschicht handelt es sich somit in einer bevorzugten Ausführungsform um Folien auf Basis von Polyamid, Polyimid, Polyethylenterephthalat und/oder seinen Derivaten oder halogenierten Polymeren.

15

Weiter vorzugsweise wird die Barrierschicht durch einen chemischen oder physikalischen Vorgang auf die Trägerschicht aufgebracht.

20

Hierzu gehören vor allem Polymerfolien und Papiere, die über eine Metallbedampfung oder Metallbeschichtung zum Beispiel mit Aluminium oder über eine Beschichtung Metalloxyden wie zum Beispiel SiO_x oder AlO_x modifiziert werden.

25

Bei der Trägerschicht handelt es sich vorzugsweise um Polyolefinfolien auf der Basis von Ethylen oder Propylen, gegebenenfalls konventionell oder über Metallocenkatalyse hergestellt, um Vliesstoffe oder um Gewirke, die insbesondere bestehen aus Polyester, Polyamiden, Viskose oder Baumwolle sowie deren Lamine.

30

Für die Klebebeschichtung werden bevorzugt handelsübliche druckempfindliche Klebmassen auf Acrylat- oder Kautschukbasis verwendet.

Das Auftragsgewicht der Klebmasse auf dem Pflaster liegt insbesondere in einem Bereich von 100 bis 500 g/m², besonders bevorzugt 300 g/m².

In einer weiteren bevorzugten Variante der Erfindung besteht die Klebmasse aus einer haftklebrigen Matrix, in der gegebenenfalls Wirkstoffe enthalten sind.

Beispielhaft kann die Matrix frei von Mineralölen und Klebharzen sein und folgende

5 Bestandteile aufweisen:

- a) synthetische Gerüstpolymere auf der Basis von Polyisobutylen zu 25 bis 90 Gew.-%,
- b) amorphes Poly- α -olefin zu 5 bis 40 Gew.-%,
- c) zumindest einen unlöslichen, hydrophilen Füllstoff mit einer durchschnittlichen
- 10 Korngröße von weniger als 100 μm zu 10 bis 60 Gew.-% und
- d) gegebenenfalls einen Arzneistoff zu 0,001 bis 20 Gew.-%.

In einer ersten vorteilhaften Ausführungsform setzt sich das Polyisobutylen zusammen aus hochmolekularem PIB zu 5 bis 30 Gew.-% und niedermolekularem PIB zu 20 bis 60

15 Gew.-%.

Eine typischer erfindungsgemäßer Haftklebstoff besteht somit aus folgenden Komponenten:

	hochmolekulares PIB	5 – 30 Gew. %	bevorzugt 10 – 20 Gew. %
20	niedermolekulares PIB	20 – 60 Gew.-%	bevorzugt 30 – 50 Gew. %
	amorphes Poly- α -olefin	5 – 30 Gew.-%	bevorzugt 5 – 20 Gew. %
	hydrophiler Füllstoff	20 – 60 Gew.-%	bevorzugt 30 – 50 Gew. %
	gegebenenfalls Arzneistoff	0,001 – 20 Gew.-%	bevorzugt 1,0 – 5,0 Gew.-%

25 Optional können noch bis zu 20 Gew.-% eines permeationsfördernden Hilfsstoffes zugesetzt werden.

Die genannten Rezepturbestandteile werden dabei wie folgt genauer definiert:

Hochmolekulares PIB:

30 Polyisobutylen mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht (M_w) von 500.000 bis 1.100.000, bevorzugt zwischen 650.000 und 850.000. Solche Polymere sind kommerziell beispielsweise unter den Handelsnamen Oppanol B100 (BASF) oder Vistanex MM-L80 (Exxon) erhältlich.

Niedrig molekulares PIB:

- 5 Polyisobutylene mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht (M_w) von 40.000 bis 120.000, bevorzugt zwischen 60.000 und 100.000. Solche Polymere sind kommerziell beispielsweise unter den Handelsnamen Oppanol B15 (BASF) oder Vistanex LMMH (Exxon) erhältlich.

Amorphes Poly- α -olefin:

- 10 Amorphe Copolymere auf der Basis von Ethylen und Propylen, Butylen oder 1-Hexen. Das bevorzugte gewichtsmittlere Molekulargewicht (M_w) liegt bei 5.000 bis 100.000, bevorzugt zwischen 10.000 und 30.000. Solche Polymere sind kommerziell beispielsweise unter den Handelsnamen Eastoflex® (Eastman) oder Vestoplast® (Hüls) erhältlich.

Hydrophiler Füllstoff:

- 15 In der genannten Polymermatrix unlösliche, hydrophile Partikel auf der Basis von Cellulose. Bevorzugt ist eine mittlere Partikelgröße von kleiner gleich 100 μm mit einer möglichst gleichförmigen Oberfläche. Solche Materialien sind zum Beispiel unter den Handelsnamen Avicel (FMC) und Elcema (Degussa-Hüls) kommerziell erhältlich.
- 20 Bevorzugt erfolgt die Herstellung in einem Verfahren, bei dem alle Komponenten unter Verzicht auf den Zusatz von Lösungsmittel in der Schmelze homogenisiert werden. Besonders bevorzugt werden alle Komponenten in einem kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Prozeß bei einer Temperatur unterhalb von 100 °C verarbeitet.
- 25 Die Klebmasse zeichnet sich aus durch hervorragende Hafteigenschaften auf der Haut, durch eine leichte und schmerzfreie Wiederablösbarkeit, sowie vor allem durch sein äußerst geringes Potential, Hautreizungen hervorzurufen. Der Herstellungsprozess verläuft unter vollständigem Verzicht von Lösungsmitteln.
- 30 Typische Wirkstoffe in der Klebmasse sind - ohne den Anspruch der Vollständigkeit im Rahmen der vorliegenden Erfindung zu erheben:

Indikation:	Wirkstoff
Antimykotika	Nafitin Amorrolfin Tolnaftat Ciclopirox
Antiseptika	Thymol Eugenol Triclosan Hexachlorophen Benzalkoniumchlorid Clioquinol Chinolinol Undecensäure Ethacridin Chlorhexidin Hexetidin Dodizin Iod
Nichtsteroidale Antirheumatika	Glykolsalicylat Flufenaminsäure Etofenamat Ketoprofen Piroxicam Indomethacin
Antipuriginosa	Polidocanol Isoprenalin Crotamiton
Lokalanästhetika	Benzocain
Antipsoriatika	Ammoniumbitumasulfonat
Keratolytika	Harnstoff

Daneben können auch hyperämisierende Wirkstoffe wie natürliche Wirkstoffe des Cayenne-Pfeffers oder synthetische Wirkstoffe wie Nonivamid, Nicotinsäurederivate, bevorzugt Bencylnicotinat oder Propylnicotinat, genannt werden.

5

Gegebenfalls kann die offene, auf die Haut zu applizierende Klebseite des Pflasters mit einer wiederablösbaren, abdeckenden Schutzschicht eingedeckt sein. Auf der selbstklebenden Beschichtung kann darüber hinaus eine übliche Wundauflage angeordnet sein.

10

Das erfindungsgemäße Pflaster ist hervorragend geeignet, die zwei Hauptanforderungen an das Trägersystem zu verschiedenen Zeiten zu erfüllen.

15 Während der Lagerdauer des Pflasters ist es unabdingbar, eine sehr gute Barrierewirkung durch den Träger sicherzustellen. Elastizität und Flexibilität sind zu diesem Zeitpunkt nicht erforderlich. Vielmehr führt die Starrheit einer guten Barrierschicht während der Lagerdauer zu einem zusätzlichen Schutz gegen mechanische Beanspruchung etwa beim Transport.

20 Wird das Produkt nun am Patienten appliziert, so ist die Barrierewirkung der Trägerschicht nicht mehr notwendig. Im Vergleich zur Lagerzeit spielt der Zeitraum der Applikation von bis zu 24h nur eine untergeordnete Rolle. Wichtig während der Applikation werden allerdings die Flexibilität und Elastizität des Trägermaterials.

25 Die erfindungsgemäße Ausführung eines Pflasters verhindert zuverlässig die Migration des Wirkstoffes aus dem Pflastersystem hinaus über die Zeitdauer der Lagerung bis zur Applikation auf der Haut. Während der Applikation auf der Haut führt das erfindungsgemäße System aufgrund seiner hohen Flexibilität und Elastizität zu einem angenehmen Tragegefühl. Dadurch werden ein hoher Tragekomfort für den Patienten und eine lang-

30 zeitige Stabilität des Wirkstoffgehaltes sichergestellt.

Im folgenden sollen besonders vorteilhafte Ausführungsformen des Pflasters anhand mehrerer Beispiele beschrieben werden, ohne die Erfindung dadurch unnötig einschrän-

35 ken zu wollen.

Beispiele

Für den erfindungsgemäßen Aufbau des Trägersystems kommen Kombinationen aus verschiedenen Materialien in Betracht, von denen hier ein Auszug als Beispiele genannt wird. Als Maß für die Elastizität der Folienmaterialien dient der Elastizitätsmodul (E-Modul). Ein hoher E-Modul steht für eine geringe Elastizität bzw. Flexibilität und somit für einen geringen Tragekomfort. Ein geringer E-Modul steht für ein Material hoher Elastizität und Flexibilität und damit für einen hohen Tragekomfort.

Neben der Sauerstoffdurchlässigkeit wird als Beispielsubstanz für die Durchlässigkeit von Trägermaterialien der nichtsteroidale Wirkstoff Ibuprofen herangezogen.

Material	E-Modul* [MPa] @ Rt	Ibuprofenpermeationsrate** [mg/(d cm ²)] @40°C div. Foliendicken		Sauerstoffdurchlässigkeit*** @ 20°C, 65% rLf. [cm ³ /(m ² d atm)]
PET	3100	12 µm	0,013	50
Polyamid 6	2400	81 µm	0,077	35
PP	1700	72 µm	3,0	3000
LDPE	310	90 µm	47,7	10000
LDPE	310	75 µm	50,8	-
EVA	59	25 µm	56,2	18000

* Irvin I. Rubin: Handbook of Plastic Materials and Technology, John Wiley & Sons, New York, 1990

** Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV: Auftragsnummer PA/4146/99, Bericht vom 28.04.2000.

*** J. Nentwig: Kunststoff-Folien, Carl Hanser Verlag, München Wien, 1994; Folienstärke 20µm

Die Beispiele zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Wirkstoffdurchlässigkeit und Elastizität: Je höher der Elastizitätsmodul desto geringer ist die Wirkstoffdurchlässigkeit. Dieser Trend findet sich ebenso für die Sauerstoffdurchlässigkeit wieder, die häufig als Maß für die Aromadurchlässigkeit verwendet wird. Abb. 1 und Abb. 2 verdeutlichen diese Zusammenhänge:

Figur 1: Graphische Darstellung der Ibuprofendurchlässigkeit verschiedener Folienmaterialien in Abhängigkeit vom E-Modul

Figur 2: Graphische Darstellung der Sauerstoffdurchlässigkeit verschiedener Folienmaterialien in Abhängigkeit vom E-Modul

5

Beispiel 1

Laminat in der Kombination von PET als Trägermaterial mit einer hohen Sperreigenschaft und einem geringen E-Modul und LDPE als flexiblen Film mit geringer Sperrwirkung gegen Wirkstoffmigration (siehe Figur 1 und 2).

10

Beispiel 2

Laminat in der Kombination von PET als Trägermaterial mit einer hohen Sperreigenschaft und einem geringen E-Modul und EVA als flexiblen Film mit geringer Sperrwirkung gegen Wirkstoffmigration (siehe Figur 1 und 2).

15

20 **Beispiel 3**

Laminat in der Kombination von PA 6 als Trägermaterial mit einer hohen Sperreigenschaft und einem geringen E-Modul und PP als flexiblen Film mit geringer Sperrwirkung gegen Wirkstoffmigration (siehe Figur 1 und 2).

25

Beispiel 4

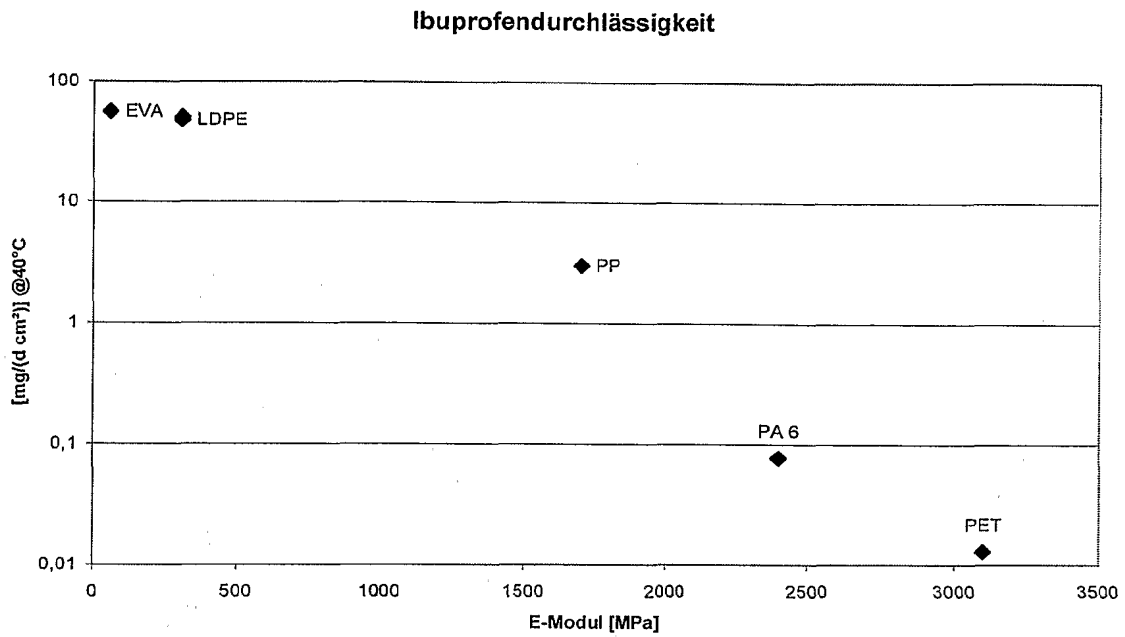
Laminat in der Kombination von PA 6 als Trägermaterial mit einer hohen Sperreigenschaft und einem geringen E-Modul und LDPE als flexiblen Film mit geringer Sperrwirkung gegen Wirkstoffmigration (siehe Figur 1 und 2).

30

Patentansprüche

- 5 1. Wirkstoffhaltiges Pflaster mit einem Laminat, das auf seiner hautzugewandten Seite mit einer einen Wirkstoff enthaltende Klebmasse beschichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Laminat zumindest zwei Lagen aufweist, wobei auf der hautabgewandten Seite des Pflasters eine für den Wirkstoff undurchlässige Barrierschicht und auf der hautzugewandten Seite eine Trägerschicht vorhanden sind, die voneinander trennbar sind.
- 10 2. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Barrierschicht um Folien auf Basis von Polyamid, Polyimid, Polyethylenterephthalat und/oder seinen Derivaten oder halogenierten Polymeren handelt.
- 15 3. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Barrierschicht durch einen chemischen oder physikalischen Vorgang auf die Trägerschicht aufgebracht wird.
- 20 4. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Trägerschicht um Polyolefinfolien auf der Basis von Ethylen oder Propylen, um Vliesstoffe oder um Gewirke handelt, die insbesondere bestehen aus Polyester, Polyamiden, Viskose oder Baumwolle sowie deren Lamine.

Figur 1



Figur 2:

